Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Tilladelse til nødbrug af
Vacciner til forebyggelse af COVID-19

Vejledning til industrien

Oktober 2020

Det amerikanske ministerium for sundhed og menneskelige tjenester
Fødevare- og lægemiddeladministrationens
center for evaluering og forskning af biologiske lægemidler

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Forord

Offentlig kommentar

Denne vejledning udstedes for at imødegå den folkesundhedskrise, der er opstået i forbindelse med coronavirussygdommen 2019 (COVID-19). Denne vejledning implementeres uden forudgående offentlig høring, fordi den amerikanske fødevare- og lægemiddelstyrelse (FDA eller agenturet) har fastslået, at forudgående offentlig deltagelse i denne vejledning ikke er mulig eller passende (se afsnit 701(h)(1)(C) i den føderale lov om fødevarer, lægemidler og kosmetik (FD&C Act) (21 USC 371(h)(1)(C)) og 21 CFR 10.115(g)(2)). Denne vejledning implementeres øjeblikkeligt, men den kan fortsat kommenteres i overensstemmelse med agenturets gode vejledningspraksis.

Kommentarer kan indsendes når som helst til agenturets behandling. Indsend skriftlige kommentarer til Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. Indsend kommentarer elektronisk til https://www.regulations.gov. Alle kommentarer skal identificeres med sagsnummer FDA-2020-D-1137 og den fulde titel på vejledningen i anmodningen.

Yderligere kopier

Yderligere kopier er tilgængelige på FDA's hjemmeside med titlen "COVID-19-relaterede vejledningsdokumenter til industrien, FDA-personale og andre interessenter", som er tilgængelige på https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders , FDA's webside med titlen "Søg efter FDA-vejledningsdokumenter", der er tilgængelig på https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents , og FDA's hjemmeside med titlen "Biologics Guidances", der er tilgængelig på https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances . Du kan også sende en e-mail-anmodning til ocod@fda.hhs.gov for at modtage en yderligere kopi af vejledningen. Angiv venligst sagsnummer FDA-2020-D-1137 og vejledningens fulde titel i anmodningen.

Spørgsmål

Hvis du har spørgsmål om dette dokument, kan du kontakte Kontoret for Kommunikation, Opsøgende Oplysninger og Udvikling (OCOD) via e-mail på ocod@fda.hhs.gov. eller på 800-835-4709 eller 240-402-8010.

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Indholdsfortegnelse

I. INDLEDNING 1

II. BAGGRUND..... 2

III. KRITERIER OG OVERVEJELSER FOR UDSTEDELSE AF EN EUA FOR EN COVID-19-VACCINE..... 3

IV. VIGTIGE LOGISTISKE ANBEFALINGER FOR ANMODNINGEN OM EN EUA FOR En COVID-19-vaccine..... 4

V. ANBEFALINGER VEDRØRENDE INFORMATION OG DATA, DER SKAL INKLUDERET I EN ANMODNING OM EN EUA FOR EN COVID-19-VACCINE..... 5

EN. Reguleringsmæssige bestemmelser 5
B. Kemi, fremstilling og kontrol..... 6
C. Oplysninger om sikkerhed og effektivitet..... 9

VI. OVERVEJELSER FOR FORTSATTE KLINISKE FORSØG EFTER UDSTEDELSE AF EN EUA FOR EN COVID-19-VACCINE..... 11

VII. OVERVEJELSE AF EN EUA TIL EN COVID-19-VACCINE FRA EN FDA RÅDGIVENDE UDVALG..... 11

BILAG 1: INDSENDELSE AF OPLYSNINGER SOM FORBEREDELSE TIL EN VRBPAC MØDE..... 13

EN. Udarbejdelse og indsendelse af briefingmateriale til mødet i det rådgivende udvalg..... 13
B. Proces 13

VIII. REFERENCER 15

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Tilladelse til nødbrug af
Vacciner til forebyggelse af COVID-19

Vejledning til industrien

Denne vejledning repræsenterer den nuværende holdning hos Food and Drug Administration (FDA eller Agency) om dette emne. Den fastsætter ingen rettigheder for nogen person og er ikke bindende for FDA eller offentligheden. Du kan bruge en alternativ fremgangsmåde, hvis den opfylder kravene i gældende love og bestemmelser. For at drøfte en alternativ fremgangsmåde, kontakt FDA-personalet, der er ansvarligt for denne vejledning, som angivet på titelsiden.

I. INDLEDNING

FDA spiller en afgørende rolle i at beskytte USA mod trusler som nye infektionssygdomme, herunder Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-pandemien. FDA er forpligtet til at yde rettidig vejledning for at understøtte indsatsen mod denne pandemi.

FDA udsteder denne vejledning for at give sponsorer af anmodninger om nødgodkendelse (EUA) for COVID-19-vacciner anbefalinger vedrørende de data og oplysninger, der er nødvendige for at understøtte udstedelsen af en EUA i henhold til afsnit 564 i FD&C Act (21 USC 360bbb-3) for en forsøgsvaccine til forebyggelse af COVID-19 i den samlede COVID-19-folkesundhedskrise.

Denne politik er kun gældende, så længe den folkesundhedsmæssige nødsituation relateret til COVID-19, som blev erklæret af sundhedsministeren (HHS) den 31. januar 2020 med virkning fra den 27. januar 2020, varer, inklusive eventuelle fornyelser foretaget af HHS-ministeren i overensstemmelse med afsnit 319(a)(2) i loven om offentlig sundhedstjeneste (PHS Act) (42 USC 247d(a)(2)).

I betragtning af denne folkesundhedskrise, og som omtalt i meddelelsen i *Federal Register* af 25. marts 2020 med titlen "Proces for tilrådighedsstillelse af vejledningsdokumenter relateret til coronavirussygdom 2019" (85 FR 16949), *der er tilgængelig på* https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf, Denne vejledning implementeres uden forudgående offentlig kommentar, fordi FDA har fastslået, at forudgående offentlig deltagelse i forbindelse med denne vejledning ikke er mulig eller passende (se afsnit 701(h)(1)(C) i Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 USC 371(h)(1)(C)) og 21 CFR 10.115(g)(2)). Denne vejledning implementeres øjeblikkeligt, men den kan fortsat kommenteres i overensstemmelse med agenturets gode vejledningspraksis.

Generelt fastlægger FDA's vejledningsdokumenter, herunder denne vejledning, ikke juridisk bindende ansvar. I stedet beskriver vejledningerne agenturets nuværende tankegang om et emne og bør

Machine Translated by Google

betragtes kun som anbefalinger, medmindre der er anført specifikke lovgivningsmæssige eller lovmæssige krav. Brugen af ordet *bør* i agenturets vejledning betyder, at noget foreslås eller anbefales, men ikke er påkrævet.

II. BAGGRUND

Der er i øjeblikket et udbrud af luftvejssygdom forårsaget af en ny coronavirus. Virussen har fået navnet "SARS-CoV-2", og den sygdom, den forårsager, har fået navnet "Coronavirussygdom 2019".

(COVID-19). Den 31. januar 2020 udstedte ministeren for HHS en erklæring om en folkesundhedsmæssig nødsituation relateret til COVID-19 og mobiliserede HHS' operative afdelinger.1 Derudover erklærede præsidenten den 13. marts 2020 en national nødsituation som reaktion på COVID-19.2

SARS-CoV-2-pandemien udgør en ekstraordinær udfordring for den globale sundhed. Der findes i øjeblikket ingen FDA-godkendte vaccine til at forebygge COVID-19. Kommercielle vaccineproducenter og andre enheder udvikler COVID-19-vaccinekandidater ved hjælp af forskellige teknologier, herunder RNA, DNA, protein og virale vektorvacciner.

Denne vejledning beskriver FDA's nuværende anbefalinger vedrørende de data og oplysninger, der er nødvendige for at understøtte udstedelsen af en nødtilladelse (EUA) i henhold til afsnit 564 i FD&C Act (21 USC 360bbb-3) for en forsøgsvaccine til forebyggelse af COVID-19, herunder kemi-, fremstillings- og kontroloplysninger (CMC); ikke-kliniske data og oplysninger; og kliniske data og oplysninger, samt administrative og lovgivningsmæssige oplysninger. Derudover giver vejledningen anbefalinger vedrørende vigtige oplysninger og data, der skal indsendes til en relevant
en ansøgning om nyt lægemiddel (IND) eller en krydsrefereret masterfil (MF) inden indsendelse af en EUA-anmodning for at lette FDA's fuldstændige og rettidige gennemgang af en sådan indsendelse, herunder indkaldelse af det rådgivende udvalg for vacciner og relaterede biologiske produkter (VRBPAC).
Denne vejledning diskuterer også FDA's nuværende tanker vedrørende de omstændigheder, hvorunder udstedelse af en EUA for en COVID-19-vaccine ville være passende, og giver yderligere kontekst til diskussionen om EUA'er i vejledningen til industrien med titlen "Udvikling og licensering af
"Vacciner til forebyggelse af COVID-19" (Ref. 1).

Disse anbefalinger er specifikke for COVID-19-vacciner, som er komplekse biologiske produkter, der er beregnet til at blive administreret til millioner af individer, inklusive raske mennesker, for at forebygge sygdom. Disse vacciner har potentiale til bred anvendelse under en EUA. Anbefalingerne i denne vejledning gælder ikke nødvendigvis for lægemidler og biologiske produkter beregnet til behandling af COVID-19, for hvilke der kan være væsentligt forskellige overvejelser i henhold til standarden i afsnit 564 i FD&C Act (21 USC 360bbb-3), hvilket afspejler produkternes egenskaber og forventede kliniske anvendelser.

Sponsorer, der er involveret i udviklingen af vacciner til forebyggelse af COVID-19, bør henvise til vejledningen til industrien med titlen "Udvikling og licensering af vacciner til forebyggelse af COVID-19" (Ref. 1), den

[1] Sundheds- og socialminister Alex M. Azar, Konklusion om, at der foreligger en folkesundhedsmæssig nødsituation. (31. januar 2020, fornyet 21. april 2020 og 23. juli 2020), *tilgængelig på* https://www.phe.gov/emergency/news/healtactions/phe/Pages/default.aspx.

[2] Proklamation om erklærelse af en national nødsituation vedrørende udbruddet af den nye coronavirussygdom (COVID-19) (13. marts 2020), *tilgængelig på* https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/ .

Machine Translated by Google

vejledning til industrien og efterforskere med titlen "COVID-19 Folkesundhedskrise: Generelle overvejelser vedrørende anmodninger om møder før IND vedrørende COVID-19-relaterede lægemidler og biologiske produkter" (Ref. 2), og vejledningen til industrien og andre interessenter med titlen "Nødgodkendelse af medicinske produkter og relaterede myndigheder" (Ref. 3).

III. KRITERIER OG OVERVEJELSER FOR UDSTEDELSE AF EN EUA FOR EN VACCINE MOD COVID-19

Den 4. februar 2020 fastslog ministeren for HHS i henhold til paragraf 564(b)(1)(C) i FD&C Act (21 USC 360bbb-3(b)(1)(C)), at der foreligger en folkesundhedsmæssig nødsituation, der har et betydeligt potentiale til at påvirke den nationale sikkerhed eller sundheden og sikkerheden for amerikanske statsborgere, der bor i udlandet, og som involverer den virus, der forårsager COVID-19. På baggrund af denne konstatering erklærede ministeren den 27. marts 2020, at der foreligger omstændigheder, der berettiger til tilladelse til nødbrug af lægemidler og biologiske produkter under COVID-19-pandemien i henhold til paragraf 564(b)(1) i FD&C Act (21 USC 360bbb-3(b)(1)).[3]

Baseret på denne erklæring og afgørelse kan FDA udstede en EUA, efter at FDA har fastslået, at følgende lovkrav er opfyldt (afsnit 564 i FD&C Act (21 USC 360bbb-3))
(Ref. 3):

- Det kemiske, biologiske, radiologiske eller nukleare (CBRN) agens, der er omtalt i EUA-erklæringen fra ministeren for HHS (SARS-CoV-2) af 27. marts 2020, kan forårsage en alvorlig eller livstruende sygdom eller tilstand.

- Baseret på den samlede tilgængelige videnskabelige evidens, herunder data fra tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg, hvis tilgængelige, er det rimeligt at antage, at produktet kan være effektivt til at forebygge, diagnosticere eller behandle sådanne alvorlige eller livstruende sygdomme eller tilstande, der kan være forårsaget af SARS-CoV-2.

- De kendte og potentielle fordele ved produktet, når det bruges til at diagnosticere, forebygge eller behandle den identificerede alvorlige eller livstruende sygdom eller tilstand, opvejer de kendte og potentielle risici ved produktet.

- Der findes ikke et tilstrækkeligt, godkendt og tilgængeligt alternativ til produktet til diagnosticering, forebygge eller behandle sygdommen eller tilstanden.

I tilfælde af udvikling af forsøgsvacciner til forebyggelse af COVID-19, vil enhver vurdering vedrørende en EUA blive foretaget fra sag til sag under hensyntagen til målpopulationen, produktets egenskaber, de prækliniske og humane kliniske studiedata af produktet og samtlige tilgængelige videnskabelige beviser, der er relevante for produktet.

[3] Denne EUA-erklæring er forskellig fra og er ikke afhængig af erklæringen fra ministeren for HHS om en folkesundhedsmæssig nødsituation relateret til COVID-19, udstedt den 31. januar 2020 og efterfølgende fornyet i henhold til afsnit 319 i PHS-loven. *Se ovenstående* note 1. Udstedelsen af en EUA for en COVID-19-vaccine er ikke baseret på den pågældende januar 2020. erklæring af en folkesundhedsmæssig nødsituation, og derfor kan en EUA forblive i kraft ud over varigheden af erklæringen om folkesundhedsmæssig nødsituation, hvis alle andre lovbestemte betingelser er opfyldt.

Machine Translated by Google

FDA anerkender, at der kan anmodes om en EUA (United Advice Authority) for en COVID-19-vaccine for at muliggøre hurtig og udbredt implementering af vaccinen til administration af millioner af individer, herunder raske mennesker, potentielt efter foreløbige resultater fra et eller flere kliniske forsøg, der opfylder forudbestemte succeskriterier beskrevet i den analyseplan, der er indsendt til FDA. I dette scenarie, for en COVID-19-vaccine, hvor der er tilstrækkelige fremstillingsoplysninger til at sikre dens kvalitet og konsistens, vil udstedelse af en EUA kræve, at FDA fastslår, at vaccinens fordele opvejer dens risici, baseret på data fra mindst ét veldesigned fase 3 klinisk forsøg, der demonstrerer vaccinens sikkerhed og effekt på en klar og overbevisende måde.

Det er FDA's forventning, at en sponsor, efter indsendelse af en EUA-anmodning og udstedelse af en EUA, vil fortsætte med at indsamle placebokontrollerede data i alle igangværende forsøg, så længe som muligt. og ville også arbejde hen imod indsendelse af en ansøgning om biologisk licens (BLA) hurtigst muligt. FDA's anbefalinger vedrørende de nedenfor beskrevne sikkerheds- og effektivitetsdata og -oplysninger er afgørende for at sikre, at den kliniske udvikling af en COVID-19-vaccine er skredet tilstrækkeligt langt til, at udstedelsen af en EUA for vaccinen ikke vil forstyrre et igangværende fase 3-forsøgs evne til at demonstrere vaccinens effektivitet til at understøtte licensering og fortsætte sikkerhedsvurderinger, herunder undersøgelse af potentialet for vaccineassocieret forstærket luftvejssygdom (ERD). En sponsors evne til at indsamle disse oplysninger om en COVID-19-vaccine er afgørende for den løbende vurdering af dens fordele og risici. FDA bemærker, at der skal være en tilstrækkelig plan for indsamling af sikkerhedsdata blandt personer, der er vaccineret under en EUA.

IV. VIGTIGE LOGISTISKE ANBEFALINGER FOR ANMODNINGEN OM EN EUA FOR En COVID-19-vaccine

En sponsor4 overvejer at indsende en EUA-anmodning om en COVID-19-vaccine under forsøg bør kontakte Center for Biologics Evaluation and Research's (CBER's) kontor for vacciner Forskning og gennemgang (OVRR) så tidligt som muligt i udviklingen for at diskutere forventninger og overvejelser vedrørende sponsorens specifikke vaccine.

FDA anbefaler også, at vaccinesponsorer tidligt i kommunikationen med CBER's Office of Compliance and Biologics Quality, Division of Manufacturing and Product Quality for at drøfte problemer med faciliteterne i forbindelse med fremstillingen af den pågældende vaccine.

For at muliggøre en fuldstændig og rettidig gennemgang af en anmodning om en EUA (United Advice Authority) for en COVID-19-vaccine, herunder planlægning af et møde i FDA's VRBPAC, skal følgende oplysninger indsendes inden indgivelse af en EUA-anmodning:

- En detaljeret beskrivelse af kemi, fremstilling og kontroloplysninger og -data beskrevet i afsnit VB skal indsendes til en relevant IND eller krydsrefereret(e) MF(er) mindst en måned før indgivelse af en EUA-anmodning.

- FDA opfordrer kraftigt vaccinesponsoren til at give FDA besked inden for 24 timer efter, at en eventuel foreløbig analyse er afsluttet, på grundlag af hvilken indsendelse af en EUA (United Accountability Authority)

[4] I denne vejledning anvendes udtrykket "sponsor" til ansøgeren, indsenderen eller den person, der anmoder om en EUA.

Machine Translated by Google

anmodningen er planlagt, ved at kontakte OVRR, og for at drøfte foreslåede tidsfrister for indsendelse af en EUA-anmodning.

V. ANBEFALINGER VEDRØRENDE INFORMATION OG DATA, DER SKAL INKLUDERET I EN ANMODNING OM EN EUA FOR EN COVID-19-VACCINE

Som anført i "Tilladelse til nødbrug af medicinske produkter og relaterede myndigheder"
I henhold til vejledningen fra januar 2017 (Ref. 3) anbefaler FDA, at en anmodning om en EUA (United Advice Authority) indeholder et velorganiseret resumé af den tilgængelige videnskabelige dokumentation vedrørende produktets sikkerhed og effektivitet, risici (herunder en bivirkningsprofil) og fordele samt eventuelle tilstrækkelige, godkendte og tilgængelige alternativer til produktet. FDA anbefaler, at følgende oplysninger indsendes i en anmodning om en EUA for en COVID-19-vaccine, eller at disse oplysninger, hvor det er relevant, indsendes i en relevant IND eller krydsrefereret MF, før en EUA-anmodning indsendes.

EN. Reguleringsmæssig

Følgende oplysninger skal indsendes i en anmodning om en EUA (United Use Authority) for en COVID-19-vaccine:

1. En beskrivelse af produktet og dets tilsigtede anvendelse *(f.eks.* identifikation af den alvorlige eller livstruende sygdom eller tilstand, som produktet kan være effektivt til; hvor, hvornår og hvordan produktet forventes at blive anvendt; og/eller den/de befolkning(er), som produktet kan anvendes til). Indsendelsen skal indeholde følgende oplysninger:

   - Foreslået anvendelse(r) under EUA
   - Foreslået doseringsregime(r) og administrationsmetode(r) til brug under EUA
   - Begrundelse for doseringsregime
   - Information til støtte for brug, dosering og administration af vaccinen i følgende populationer, hvor det er relevant:
     Voksne
     - o Pædiatriske aldersgrupper
     - o Andre specifikke populationer *(f.eks.* geriatriske personer, gravide eller ammende) individer, immundefekte individer);

2. Tilgængelige oplysninger om produktets sikkerhed og effektivitet;

3. En diskussion af risici og fordele, herunder tilgængelige oplysninger vedrørende Truslen fra SARS-CoV-2, og hvordan denne trussel ville blive imødegået af produktet under den foreslåede anvendelse i henhold til EUA. Som nævnt ovenfor, for at en forebyggende COVID-19-vaccine potentielt kan administreres til millioner af individer, herunder raske individer, vil data, der er tilstrækkelige til at informere en vurdering af vaccinens fordele og risici og understøtte udstedelse af en EUA, ikke blot omfatte opfyldelse af de forudspecificerede succeskriterier for studiets primære effektmål, men også yderligere sikkerheds- og effektivitetsdata som beskrevet nedenfor i afsnit C.3. Diskussionen af risici og fordele i EUA-anmodningen bør omfatte en vurdering af risici og fordele ved den foreslåede anvendelse i henhold til EUA, herunder en diskussion af følgende:

   - Eventuelle skridt taget for at mindske risiko eller optimere fordelen

Machine Translated by Google

- Eventuelle anbefalede restriktioner for at sikre sikker brug
- Eventuelle situationer, hvor produktet ikke bør anvendes *(f.eks.* kontraindikationer)
- Vigtig information, der bør overvejes inden brug af EUA-produktet;

4. Behovet for produktet, herunder identifikation af eventuelle godkendte alternative produkter og deres tilgængelighed og tilstrækkelighed til den foreslåede anvendelse;

5. En beskrivelse af produktets FDA-godkendelsesstatus (FDA anerkender, at der pr. datoen for offentliggørelsen af denne vejledning ikke findes godkendte COVID-19-vacciner); om produktet er under en forsøgsansøgning (f.eks. om en IND er i kraft eller er blevet indsendt); om produktet er godkendt i et andet land til enten den foreslåede anvendelse eller en anden anvendelse; og oplysninger om brugen af lægemidlet af enten et andet land eller en international organisation (f.eks. Verdenssundhedsorganisationen (WHO)). Indsendelsen af EUA-anmodningen skal indeholde et kort resumé af eventuelle relaterede indsendelser til FDA og angive, hvilke der blev krydsrefereret til i et brev til denne fil. Disse oplysninger kan omfatte:

   - Relateret(e) IND-nummer(e) og en kort beskrivelse af den kliniske testfase • Relateret(e) præ-IND-nummer(e)
   - Relateret(e) masterfilnummer(e) og kort beskrivelse af indholdet;

6. Oplysninger, der kan sammenlignes med en FDA-godkendt indlægsseddel; udkast til "Faktablade", der skal leveres til sundhedspersonale eller autoriserede vaccineadministratorer, samt dem, der skal leveres til modtagere af produktet, som er beskrevet i afsnit E i vejledningen "Nødudstedelsesgodkendelse af medicinske produkter og relaterede myndigheder" (Ref. 3) og typisk er en del af drøftelser forud for EUA; og planer for at give sådanne oplysninger i en nødsituation;

7. Oplysninger vedrørende forsyningskæden, som vil hjælpe FDA med at vurdere forventede tilgængeligheden af vaccinen for dens tiltænkte modtagere og om forventet opbevaring og distributionsforhold vil påvirke vaccinens sikkerhed og effektivitet, herunder følgende detaljer:
   - Om produktet skal leveres til den amerikanske regering (USG) eller til leverandørstyret lagerstyring (VMI)
   - Forventet mængde færdigt produkt på lager og produktionsstedets/produktionsstedernes kapacitet til at øge produktionshastigheden
   - Oplysninger om distributør(erne) af vaccinen og distributionsplaner.

B. Kemi, fremstilling og kontrol

Anmodningen om godkendelse af forbrugertilladelse (EUA) skal indeholde oplysninger om kemi, fremstilling og kontrol; en liste over hvert sted, hvor produktet, hvis det er godkendt, fremstilles eller vil blive fremstillet, relevante oplysninger om hvert sted og den aktuelle status for fremstillingsstedet/-stederne i forhold til gældende krav til god fremstillingspraksis (CGMP).

Som nævnt ovenfor, for at muliggøre en fuldstændig og rettidig gennemgang af en EUA-anmodning, har FDA forventer, at en detaljeret beskrivelse af fremstillingsprocessen og kontrollerne vil blive givet i en relevant IND eller krydsrefererede MF(er), når den/de bliver tilgængelig, men ikke mindre end én måned før indsendelse af en EUA-anmodning. Eventuelle fremstillings- og proceskontroldata

Machine Translated by Google

som ikke vil være tilgængelige på tidspunktet for indgivelsen af en EUA-anmodning, bør drøftes med FDA i god tid inden indgivelsen af EUA-anmodningen og identificeres i indsendelsen.

Efter at en sponsor har givet besked om, at de har til hensigt at indsende en EUA-anmodning som nævnt ovenfor, vil FDA fortsætte med at samarbejde med sponsoren om løsning af eventuelle nødvendige produktionssteder. problemer som følge af et besøg på stedet eller andre indsendte oplysninger. FDA vil vurdere CGMP-overholdelse for hvert produktionssted ved hjælp af alle tilgængelige værktøjer og oplysninger.

1. Produktion

Der bør indsendes tilstrækkelige data til støtte for fremstilling af lægemiddelstoffer (DS) og lægemiddelprodukter (DP) for at sikre kvaliteten og ensartetheden af det producerede vaccineprodukt. FDA forventer generelt mindst tre partier med procespræstationskvalificering (PPQ) pr. produktionsanlæg for at understøtte ensartetheden af vaccinekvaliteten. Derudover bør kritiske procesparametre og proceskontroller af specifikke enhedsoperationer kvalificeres/valideres. Der bør fremlægges dokumentation for, at alle DS- og DP-produktionssteder, inklusive teststeder, er tilstrækkeligt kvalificerede/validerede for at sikre, at udstyret/processen opfylder alle forudbestemte specifikationer/tilsigtede formål, og at produktionsprocessen kontrolleres og fungerer med kvalitetsovervågning i overensstemmelse med CGMP-kravene. Hvis mere end ét produktionsanlæg bruges til at producere DS og DP, skal der leveres data for at understøtte ensartetheden af vaccinekvaliteten mellem produktionsstederne.

2. Kontrol af lægemiddelstof og lægemiddelprodukt

Produktdata som beskrevet nedenfor bør fremlægges for at understøtte FDA's vurdering af vaccinens sikkerhed og effektivitet:

a. Dokumentation, der fastslår, at kritiske kildematerialer, der anvendes i fremstillingen, er tilstrækkeligt kontrolleret, herunder historik og kvalifikation af cellebanker og virusbanker, identifikation af alle animalsk afledte materialer, der anvendes til cellekultur og virusvækst, og DP-hjælpestoffer.

b. En evaluerings- og afbødningsplan for potentielle tilfældige agenser.

c. Data, der viser, at DS'en er tilstrækkeligt karakteriseret til at identificere og forstå de kritiske egenskaber, der påvirker ydeevne og stabilitet.

d. En detaljeret beskrivelse af kvalitetskontrolsystemet for alle faser af fremstilling, herunder testprogram for produktkvalitet under fremstilling/mellemprodukt samt DS- og DP-kvalitet med henblik på frigivelse.

e. Analytiske metoder og kvalifikations-/valideringsdata for alle kvalitetsindikerende assays. Valideringsdata for assays, der anvendes til at evaluere kritiske vaccineegenskaber såsom renhed, identitet og potens, forventes.

Machine Translated by Google

f. Udviklingshistorikken for DS og DP og produktionsændringer introduceret i fase 1, 2, 3 og EUA-partier, herunder analytisk sammenlignelighed af DS-partier med disse ændringer. Data om kvalitetsfrigivelse og supplerende karakteriseringstests for at vurdere ændringernes indvirkning på DS-kvalitetsegenskaberne bør fremlægges.

g. En tabelformet liste over alle kliniske studier og DP-lotnumre, der er anvendt i hvert studie herunder DS-lotgenealogi, anvendte fremstillingsprocesser og fremstillingssted, samt analysecertifikater (CoA'er) for alle kliniske lots, der anvendes i kliniske studier, og information om alle lots, der blev påbegyndt, men ikke accepteret til frigivelse.

h. En stabilitetsplan, der omfatter sikkerheds- og stabilitetsindikerende tests og tilgængelige stabilitetsdata fra alle udviklingsmæssige, kliniske og kommercielle partier. Data til understøttelse af kortsigtet stabilitet, der afspejler opbevaringsforhold under transport og distribution samt i klinikker, og som dækker den forventede tid fra dosisforberedelse til administration.

i. Der bør fastsættes passende kvalitetsspecifikationer for alle DP-partier, der anvendes under EUA, og testresultater for de endelige vaccinepartier bør indsendes til IND på tidspunktet for produktdistributionen.

j. Information om aseptiske processer, herunder relevante valideringsundersøgelser.

k. En beskrivelse af sterile filtrerings- og steriliseringsprocesser samt valideringsundersøgelser. Depyrogenering af beholderlukkesystemer, hvis relevant, bør også gives.

l. Opbevaringsforhold, herunder beholderlukningens integritet, bør valideres og disse oplysninger skal gives.

3. Faciliteter

a. Der skal indsendes oplysninger om faciliteterne for at påvise, at faciliteterne har en passende størrelse og er tilstrækkeligt designet til at forhindre kontaminering, krydskontaminering og forvekslinger.

b. Forsyningsoplysninger, herunder valideringsoplysninger, bør gives for alle forsyningsvirksomheder. For HVAC-systemet er det vigtigt at demonstrere kontrol ved at inkludere områdeklassificeringer, trykforskelle og indeslutningsfunktioner, hvor det er nødvendigt.

c. Produktionsudstyr skal være kvalificeret, og der skal udarbejdes en liste over kritisk udstyr til DS og DP skal indsendes.

d. Rengøring af faciliteter og udstyr bør valideres, og valideringen bør være indsendt til gennemgang.

e. Der bør oprettes en kvalitetskontrolenhed, som har ansvaret for

Machine Translated by Google

tilsyn med fremstilling, samt gennemgang og frigivelse af komponenter, beholdere og lukninger, mærkning, materiale i processen og slutprodukter. Kvalitetskontrolenheden bør have ansvaret for at godkende valideringsprotokoller og -rapporter, undersøge afvigelser og iværksætte korrigerende og forebyggende handlinger.

C. Oplysninger om sikkerhed og effektivitet

Anmodningen om EUA skal indeholde følgende sikkerheds- og effektivitetsoplysninger, som vil informere FDA's afgørelse vedrørende produktets fordel-risiko-profil:

1. Bioassays til vurdering af kliniske endepunkter

De diagnostiske bioassays, der blev brugt til at vurdere studiets endepunkter for kliniske studier, der understøtter EUA-anmodningen, bør identificeres. FDA forventer, at standardprocedurerne (SOP'er) og valideringsrapporterne for de endelige analysemetoder samt en liste over alle laboratorier, hvor de kliniske prøver er blevet testet, vil blive indsendt for at understøtte EUA-anmodningen.

2. Ikke-klinisk:

a. En liste over de ikke-kliniske studier, der er udført for at understøtte vacciners effektivitet og sikkerhed *(f.eks.* karakterisering af markører forbundet med forstærket sygdom, biodistribution, udskillelse og dæmpning), bør fremlægges sammen med tidslinjer for studiets afslutning og indsendelse af endelige studierapporter for alle igangværende ikke-kliniske studier, hvor det er relevant.

b. En endelig studierapport, hvis tilgængelig, for en udviklings- og reproduktionsundersøgelse Toksikologisk undersøgelse (DART) eller tidslinjen for undersøgelsens afslutning og indsendelse af den endelige undersøgelsesrapport bør angives for at informere om potentiel brug af vaccinen i nødstilfælde hos gravide kvinder.

3. Klinisk

a. FDA anerkender muligheden for at anmode om en EUA (United Use Authority) for en COVID-19-vaccine baseret på en foreløbig analyse af et klinisk endepunkt fra et fase 3-effektstudie. Udstedelse af en EUA kræver en bestemmelse af, at de kendte og potentielle fordele ved vaccinen opvejer de kendte og potentielle risici. For at en forebyggende COVID-19-vaccine potentielt kan administreres til millioner af individer, inklusive raske individer, vil data, der er tilstrækkelige til at informere en vurdering af vaccinens fordele og risici og understøtte udstedelsen af en EUA, ikke blot omfatte opfyldelse af de forudspecificerede succeskriterier for studiets primære effektmål som beskrevet i vejledningen til industrien med titlen "Udvikling og licensering af vacciner til at forebygge COVID-19" (Ref. 1) *(dvs.* et punktestimat for et placebokontrolleret effektmål på mindst 50 %, med en nedre grænse for det passende alfa-justerede konfidensinterval omkring det primære effektmåls punktestimat på >30 %), men også yderligere sikkerheds- og effektivitetsdata som beskrevet nedenfor. Tidspunktet for de planlagte interimanalyser til et fase 3-studie vil således ideelt set være afstemt med analysernes evne til at opfylde disse kriterier.

Machine Translated by Google

b. En anmodning fra en EUA om en COVID-19-vaccine skal indeholde alle sikkerhedsdata akkumuleret fra fase 1- og 2-studier udført med vaccinen, med fokus på alvorlige bivirkninger, bivirkninger af særlig interesse og tilfælde af alvorlig COVID-19 blandt forsøgspersonerne. Vi erkender, at sikkerhedsdataene fra fase 1 og 2 sandsynligvis vil være af længere varighed end de tilgængelige sikkerhedsdata fra fase 3-forsøget på tidspunktet for indsendelse af en EUA-anmodning. Fase 1- og 2-dataene er
har til formål at supplere de tilgængelige data fra sikkerhedsopfølgning fra igangværende fase 3-studier.

c. Data fra fase 3-studier bør omfatte en median opfølgningsvarighed på mindst to måneder efter afslutningen af det fulde vaccinationsregime for at bidrage til at give tilstrækkelig information til at vurdere en vaccines benefit-risk-profil, herunder: bivirkninger; tilfælde af alvorlig COVID-19-sygdom blandt forsøgspersoner; og tilfælde af COVID-19, der opstår i en periode, hvor adaptive (snarere end medfødte) og hukommelsesbaserede immunresponser på vaccinen ville være ansvarlige for en beskyttende effekt.

Derudover forventer FDA ikke at kunne foretage en positiv vurdering af fordele og risici, der ville understøtte en EUA uden fase 3-data, der inkluderer følgende, som vil hjælpe agenturet med at vurdere vaccinens sikkerhed:

i. Lokale og systemiske bivirkninger indsamlet for den protokoldefinerede opfølgningsperiode hos et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner til at karakterisere reaktogenicitet i hver protokoldefineret alderskohorte, der deltager i forsøget;

ii. Alle sikkerhedsdata indsamlet indtil det punkt, hvor databasen låses, for at forberede indsendelsen af EUA-anmodningen, herunder en høj andel af tilmeldte forsøgspersoner (langt over 3.000 vaccinemodtagere), der er fulgt for alvorlige bivirkninger (SAE'er) og bivirkninger af særlig interesse i mindst en måned efter afslutningen af det fulde vaccinationsregime;5 og

iii. Tilstrækkelige tilfælde af alvorlig COVID-19 blandt forsøgspersonerne til at understøtte lav risiko for vaccineinduceret ERD (i alt 5 eller flere alvorlige COVID-19-tilfælde i placebogruppen ville generelt være tilstrækkeligt til at vurdere, om det alvorlige COVID-19-tilfælde fordelt mellem vaccine- vs. placebogrupper understøtter en gunstig benefit-risk-profil eller omvendt giver anledning til bekymring om ERD).

d. Vaccinesikkerhed og COVID-19-resultater hos personer med tidligere SARS-CoV-2-infektion, som muligvis har været asymptomatiske, er vigtige at undersøge, fordi screening for tidligere infektion sandsynligvis ikke finder sted før administration af

[5] Som nævnt i FDA's vejledning til industrien med titlen "Udvikling og godkendelse af vacciner til forebyggelse af COVID-19" (Ref. 1), sikkerhedsdatabasen for forebyggende vacciner mod infektionssygdomme før godkendelse består typisk af mindst 3.000 studiedeltagere vaccineret med den doseringsregime, der er beregnet til godkendelse. FDA forventer, at tilstrækkeligt stablede effektforsøg for COVID-19-vacciner vil være af tilstrækkelig størrelse til at give en acceptabel sikkerhedsdatabase for både yngre voksne og ældre befolkningsgrupper, forudsat at der ikke opstår væsentlige sikkerhedsproblemer under den kliniske udvikling, der ville berettige yderligere evaluering.

Machine Translated by Google

COVID-19-vacciner under EUA. En EUA-anmodning bør derfor indeholde undergruppeanalyser af sikkerheds- og effektmål stratificeret efter tidligere infektionsstatus ved studiestart, som bestemt af serologi før vaccination eller sygehistorie.

e. Anmodningen om EUA bør indeholde en plan for aktiv opfølgning på sikkerhedsområdet (herunder dødsfald og hospitalsindlæggelser og andre alvorlige eller klinisk signifikante bivirkninger) blandt personer, der har fået vaccinen under en EUA (United Avancement of Activity), for at informere løbende vurderinger af fordele og risici for at understøtte fortsættelse af EUA.

VI. OVERVEJELSER FOR FORTSATTE KLINISKE FORSØG EFTER UDSTEDELSE AF EN EUA FOR EN COVID-19-VACCINE

FDA anser ikke tilgængeligheden af en COVID-19-vaccine under EUA i sig selv som grundlag for at stoppe blindet opfølgning i et igangværende klinisk forsøg. En EUA-anmodning bør indeholde strategier, der vil blive implementeret for at sikre, at igangværende kliniske forsøg med vaccinen er i stand til at vurdere langsigtet sikkerhed og effekt (herunder evaluering af vaccineassocieret ERD samt nedsat effektivitet, når immuniteten aftager over tid) hos et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner til at understøtte vaccinelicensering. Disse strategier bør omhandle, hvordan igangværende forsøg vil håndtere tab af opfølgningsinformation for studiedeltagere, der vælger at trække sig ud af studiet for at modtage den.
vaccine under en EUA.

VII. OVERVEJELSE AF EN EUA TIL EN COVID-19-VACCINE AF ET FDA-RÅDGIVENDE UDVALG

FDA forventer at indkalde til et åbent møde i FDA's VRBPAC forud for udstedelsen af en EUA (EUA) for en COVID-19-vaccine for at drøfte, om de tilgængelige sikkerheds- og effektivitetsdata understøtter godkendelsen af en EUA for den specifikke anmodning, der er under behandling. Denne diskussion, som vil være specifik for den specifikke vaccine, der er genstand for EUA-anmodningen, vil være adskilt fra og ud over enhver generel diskussion i VRBPAC vedrørende udvikling, godkendelse og/eller licensering af vacciner til forebyggelse af COVID-19. Et VRBPAC-møde kan også omfatte et lukket møde, hvis det anses for nødvendigt, for at drøfte spørgsmål vedrørende proprietære CMC-produkter.

FDA forventer at indkalde VRBPAC til behandling af enhver EUA-anmodning om en COVID-19-vaccine, der tilsyneladende indeholder de oplysninger, der kræves i henhold til afsnit 564 i FD&C Act (21 USC 360bbb-3) og inkluderer de anbefalede data og oplysninger, der er beskrevet ovenfor. FDA har til hensigt at levere briefingmateriale til VRBPAC-medlemmerne så tidligt som muligt forud for et planlagt møde og har til hensigt at offentliggøre en offentligt tilgængelig version af briefingmaterialet på FDA's hjemmeside senest to hele hverdage før den dag, det rådgivende udvalgsmøde er planlagt til at finde sted.

For at lette diskussionen i VRBPAC bør en anmodning om EUA ledsages af briefingmateriale, der opsummerer data til støtte for vaccinens sikkerhed og effektivitet, som skal overvejes på VRBPAC's åbne møde, og hvis FDA anmoder om det, separate briefingmaterialer relateret til
fremstilling af vaccinen til en lukket session. Formålet med enhver lukket session ville være

Machine Translated by Google

begrænset til gennemgang og diskussion af fremstillingsoplysninger, der betragtes som fortrolige Kommercielle eller forretningshemmelige oplysninger, der er undtaget fra offentliggørelse.

VRBPAC's rettidige behandling af EUA-anmodningen ville blive yderligere fremmet ved at indsende briefingmateriale til den åbne session, som sponsorstaterne kan offentliggøre fuldt ud. For yderligere information om processen for forberedelse og gennemgang af briefingmateriale til åbne FDA-rådgivende udvalgsmøder bør sponsorer konsultere vejledningen til industrien med titlen "Advisory Committee Meetings – Forberedelse og offentlig tilgængelighed af oplysninger givet til medlemmer af det rådgivende udvalg" (Ref. 6) ("Vejledning til møder i det rådgivende udvalg"), selvom tidsrammerne i bilaget til denne vejledning muligvis ikke gælder for et møde i VRBPAC om en COVID-19-vaccine. Se bilag 1 for yderligere information om indsendelse af oplysninger som forberedelse til et VRBPAC-møde for at behandle en anmodning om en EUA om en COVID-19-vaccine.

Machine Translated by Google

BILAG 1: INDSENDELSE AF OPLYSNINGER SOM FORBEREDELSE TIL EN VRBPAC MØDE

EN. Udarbejdelse og indsendelse af briefingmateriale til møde i det rådgivende udvalg

For en åben session i VRBPAC bedes du planlægge at indsende endeligt og fuldt ud offentliggørbart briefingmateriale samtidig med indsendelse af en EUA-anmodning om en COVID-19-vaccine.

Som nævnt ovenfor kan FDA i forbindelse med visse EUA-anmodninger beslutte, at et lukket møde i VRBPAC for at drøfte fortrolige CMC-oplysninger ville være passende. Under sådanne omstændigheder forventes det ikke, at sponsorer indsender fuldt ud offentliggørbart briefingmateriale og bør konsultere OVRR vedrørende indsendelse af briefingmateriale. til den lukkede session.

B. Behandle

Endelige briefingdokumenter udarbejdet af sponsorer og FDA vil blive gjort tilgængelige for offentligheden senest to hele hverdage før mødedatoen på FDA's hjemmeside. under det respektive rådgivende udvalgsmøde (AC).

Publikationer behøver ikke at blive indsendt sammen med briefingmaterialet. Hvis du vælger at indsende publikationer, skal den elektroniske indsendelse indeholde dit faktiske briefingmateriale i én fil og publikationerne i en separat fil. Briefingmaterialet skal indeholde en referencesektion, der viser disse publikationer. Kun briefingmaterialet vil blive lagt ud på FDA's hjemmeside; publikationsfilen vil blive sendt til udvalgsmedlemmerne, men vil ikke blive offentliggjort.

Ud over de fuldt ud offentliggørbare briefingmaterialer, for at fremme rettidig behandling af Hvis VRBPAC indsender en EUA-anmodning, skal sponsoren give følgende yderligere oplysninger på tidspunktet for indgivelsen af EUA-anmodningen:

1. Kontaktperson for spørgsmål relateret til det rådgivende udvalg

Ved indsendelse af EUA-anmodningen bedes du angive primær og alternativ kontaktpersoners navn, titel, adresse, e-mailadresse og telefonnumre.

2. Liste over efterforskere

Ved indsendelse af EUA-anmodningen bedes du fremsende en liste over investigatorer og de kliniske steder for alle kliniske forsøg, der understøtter den/de indsendelser, der er under gennemgang, som en søgbar elektronisk kopi.

3. Mødedeltagere

Ved indsendelse af EUA-anmodningen bedes du angive en liste over alle oplægsholdere og respondenter, der vil repræsentere dig på mødet, sammen med deres tilhørsforhold.

Machine Translated by Google

Repræsentative aktiviteter omfatter præsentationer, besvarelse af spørgsmål og/eller sidde i sponsor-/branchesektionen på mødet.

Bemærk venligst, at der er restriktioner for nuværende eller tidligere AC-medlemmer eller andre tidligere eller nuværende særlige regeringsansatte (SGE'er) med hensyn til at deltage i mødet, der repræsenterer sponsorerne over for agenturet (5 CFR del 2635).

Målet er at undgå situationer, hvor et nuværende eller tidligere AC-medlem og/eller konsulent utilsigtet kan overtræde loven vedrørende repræsentationsaktiviteter. Det er en overtrædelse af etikloven 18 USC 208 for en føderal ansat (herunder, men ikke begrænset til, fuldtids- og deltidsansatte hos National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, Department of Defense og Veterans Affairs) at repræsentere en tredjepart over for et andet agentur. Bemærk venligst, at føderale ansatte ikke vil have tilladelse til at repræsentere din virksomhed på mødet.

4. Præsentationsmaterialer til mødedagen (slides)

Det anbefales, at dine planlagte taleres slides nummereres, så udvalgsmedlemmerne nemt kan bruge dem under mødet. Giv os venligst en elektronisk version af slidepræsentationen fem hverdage før det rådgivende udvalgsmøde. Hvis der præsenteres backup-slides, beder vi dig om at levere backup-slides i samme fil som din hovedpræsentation. Alle slides vil også blive lagt ud på FDA's hjemmeside.
Derfor skal de opfylde kravene i paragraf 508 i rehabiliteringsloven. [6]

[6] Sektion 508 i rehabiliteringsloven af 1973 (29 USC 794(d)). *Se også* kravtjeklister for sektion 508, *tilgængelige på* https://www.fda.gov/about-fda/internet-accessibility/requirements-checklists-section-508.

Machine Translated by Google

VIII. REFERENCER

1. Udvikling og godkendelse af vaccine til forebyggelse af COVID-19; Vejledning til industrien, juni 2020, https://www.fda.gov/media/139638/download.

2. COVID-19 Folkesundhedskrise: Generelle overvejelser vedrørende anmodninger om møder før IND om COVID-19-relaterede lægemidler og biologiske produkter; Vejledning til industri og efterforskere, maj 2020, https://www.fda.gov/media/137927/download.

3. Nødgodkendelse af medicinske produkter og relaterede myndigheder; Vejledning til industrien og andre interessenter, januar 2017, https://www.fda.gov/media/97321/download.

4. Vejledning til industrien: Procesvalidering: Generelle principper og praksis, januar 2011, https://www.fda.gov/media/71021/download.

5. Vejledning til industrien: Indhold og format af kemiske, fremstillings- og kontroloplysninger samt oplysninger om virksomhedsbeskrivelser for en vaccine eller et relateret produkt, januar 1999, https://www.fda.gov/media/73614/download.

6. Møder i det rådgivende udvalg – Forberedelse og offentlig tilgængelighed af oplysninger givet til medlemmer af det rådgivende udvalg; Vejledning til industrien, august 2008, https://www.fda.gov/media/75436/download.